

# **Experimentelle Untersuchungen zur Frage des Kernikterus**

---

von  
**Ralf Müller**  
aus Würzburg

1967





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus dem Pathologischen Institut  
der Universität Erlangen-Nürnberg  
Direktor: Prof. Dr. E. Müller

---

# **Experimentelle Untersuchungen zur Frage des Kernikterus**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Alexander-Universität  
zu Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von  
**Ralf Müller**  
aus Würzburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen  
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. med. K.G. O b e r  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. H. S c h m i d t  
Tag der mündlichen Prüfung: 4. Febr. 1967

Für Überlassung des Themas und freund-  
liche Unterstützung bei der Arbeit bin  
ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. Schmidt  
zu besonderem Dank verpflichtet.



## EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DES KERNIKTERUS

Die erste postnatale Phase der Neugeborenen ist in vielen Fällen gekennzeichnet durch das Auftreten eines Ikterus. Unter dem Erscheinungsbild des Neugeborenen-Ikterus gibt es neben einer physiologischen Form eine solche, der eine mehr oder weniger schwere hämolytische Anaemie zugrunde liegt. Hyperbilirubinaemie bis zum Ikterus gravis führen dabei zur Entwicklung eines Kernikterus. Dieser zeigt sich in einer Gelbfärbung bestimmter grauer Kerne in Großhirn, Kleinhirn, Pons und Medulla oblongata, wobei sich mikroskopisch in den Ganglienzellen eine körnige Ablagerung von Gallenpigment oder eine mehr diffuse ikterische Färbung derselben nachweisen läßt (LETTERER). Hirnrinde und graue Substanz des Rückenmarkes bleiben ungefärbt. Am häufigsten tritt der Kernikterus beim Morbus haemolyticus neonatorum (M.h.n.) auf, doch kommt er nicht nur im Rahmen einer Rh-Unverträglichkeit vor, sondern auch bei anderen Störungen des Neugeborenen. Hier werden neben Frühreife und Sepsis (AIDIN, ZUELZER und MUDGETT) auch die physiologische Gelbsucht genannt, wenn sie mit einem vorübergehenden Enzymmangel an Glucuronyltransferase in der Leber in Beziehung steht (SCHMID und MAIR). Auch die Gelbsucht vom Typ CRIGLER und NAJJAR soll eine Rolle spielen. Schließlich gibt es auch Fälle unbekannter Ätiologie.

Viele Theorien sind über die Pathogenese des Kernikterus entwickelt worden. Nach ERBSLÖH ist vermutlich eine Hypoxydase

die Voraussetzung für die Bildung eines Kernikterus insofern, als sie Schäden an Nervenzellen der Kerngebiete setzt und zugleich die Kapillarpermeabilität erhöht. Dadurch komme es zu einer Bilirubindiffusion und so zur ikterischen Verfärbung der geschädigten Zentren. Für eine Hypoxydose ist nach ERBSLÖH die allgemeine Anaemie beim M.h.n. maßgebend. Die Hypoxydosetheorie stützt sich vor allem auf die Erfahrung, daß hypoxische Zustände in der perinatalen Phase Ursache von Hirnschädigungen sein können, die lokalisatorisch mit denen beim Kernikterus übereinstimmen. Bei ERBSLÖH werden auch Ferment- und Nährstoffmangel sowie haemolytisch-toxische Faktoren für die Entstehung eines Kernikterus in Erwägung gezogen. Über weitere ursächliche Momente, die beim Kernikterus eine Rolle spielen sollen, haben R. DAY und L.M. JOHNSON ausführlich berichtet. So soll die Sauerstoffversorgung des Hirngewebes durch die teilweise in agglutiniertem Zustand zirkulierenden roten Zellen herabgesetzt sein. Diese als Sludge-Phaenomen bezeichnete Erythrozytenagglutination, die durch Rhesus-Antikörper verursacht wird (WIENER und BRODY), kann aber kaum die entscheidende Rolle spielen, da der Kernikterus nicht nur bei Rh-Inkompatibilität vorkommt. Der gleiche Einwand gilt gegen die Annahme, eine Schädigung der Gehirnzellen durch Rh- und AB-Antikörper sei die Grundlage des Kernikterus. Weiterhin wird eine Hypoglykämie als Ursache für eine Zellschädigung und somit für die Ausbildung eines Kernikterus diskutiert (GERRARD) aufgrund der Erfahrung, daß Neugeborene oft einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel haben; allerdings wurde klinisch keine Verlaufsänderung des Kernikterus durch intravenöse Glukosegabe beobachtet. Manche Autoren (GEIGER et al.) machen eine Leber-

funktionsstörung für die Entwicklung eines Kernikterus verantwortlich; dem steht die Feststellung gegenüber, daß Leberfunktionsergebnisse bei Säuglingen mit Gelbsucht nur wenig von Normalwerten abweichen. BESSMAN hält es für möglich, daß ein erhöhter Ammoniakspiegel zur Entwicklung eines Kernikterus beitragen könnte.

Nach klinischen Befunden ist die Höhe des Serumbilirubinspiegels maßgebend für die Entstehung eines Kernikterus. Dieser kann nämlich praktisch verhütet werden, wenn man den Serumbilirubingehalt unter 20 mg% bei reifen Neugeborenen bzw. 18 mg% bei Frühgeborenen hält. Wichtig erscheint ferner die Funktion der Blut-Hirn-Schranke (BHS) zu sein. Störungen der BHS sind nach ERNSTER, ZETTERSTRÖM und HERLIN Voraussetzung für einen Kernikterus. Die BHS verhindert oder erschwert normalerweise einen Übertritt gewisser Stoffe. So erfolgt eine Durchlässigkeit für Bilirubin nur, wenn entweder die Hirnschranke des Kindes noch nicht ausgereift ist, oder wenn eine Hyperbilirubinämie vorhanden ist. Als zweite Voraussetzung wird von einigen Untersuchern, so von ROZDILSKY, dazu ein gleichzeitiger, allerdings nicht näher erörterter Hirnschaden angenommen.

Die zitierten zum Teil stark divergierenden Theorien zeigen, daß die Genese des Kernikterus nach wie vor zur Diskussion steht. Festzuhalten bleibt, daß der Kernikterus keinesfalls allein bei Rh-Unverträglichkeit vorkommt. Insofern können Agglutinationsphänomene und Antikörperwirkung auf Gehirnzellen nicht allgemein als grundsätzliche Faktoren zur Bil-

dung eines Kernikterus angenommen werden. DAY und JOHNSON diskutieren folgende Möglichkeiten:

- 1) Indirektes Bilirubin allein veranlaßt - bei Überschreitung eines Wertes von 18-20 mg% - sowohl die elektiven Kernschäden als auch die ikterische Verfärbung der Kerne.
- 2) Andersartige toxische oder andere Mechanismen führen zu elektiven Schäden bestimmter Hirnteile, die sich nachträglich ikterisch durch Bilirubin verfärben.
- 3) Bilirubin ist zwar toxisch, bedarf aber zu seiner Wirkung auf das Gehirn zusätzlicher Faktoren oder der Entfernung eines normalen Schutzmechanismus, etwa Störungen der Blut-Hirn-Schranke.

Die Diskussion um die Entstehung des Kernikterus geht also um die Fragen, ob eine Vorschädigung der betroffenen Hirnkerne und Rindenareale die notwendige Voraussetzung für die Entwicklung eines Kernikterus ist, oder ob dem indirekten Bilirubin allein von einer bestimmten Konzentration an eine unmittelbare toxische Wirkung und damit die alleinige Auslösung eines Kernikterus zuzuschreiben ist.

Bei dieser Sachlage schien uns eine tierexperimentelle Überprüfung der Frage angezeigt, ob und inwieweit sich eine direkte nervenzellschädigende Wirkung des indirekten Bilirubins bei zusätzlicher Durchbrechung der BHS beweisen läßt. Wir gingen dabei von der Überlegung aus, daß sich als Folge einer durch intravenöse Injektionen von indirektem Bilirubin gesetzten Hyperbilirubinanaemie im Rahmen einer gleichzeitig erzeugten Bluthirnschrankenstörung, wie sie im Tierexperiment

u.a. durch den hypoglykämischen Schock (ERBSLÖH) oder den Cardiazolschock (BAUER und LEONHARDT) bewirkt werden kann, ein Übertritt von indirektem Bilirubin ins Hirngewebe ergeben und damit eine Aussage zur Frage eines zytotoxischen Bilirubineffektes ermöglichen lassen müsse.

### M E T H O D I K

Als Versuchstiere dienten 34 junge Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von 1630 g. Abgesehen von 4 Kontrolltieren wurden alle Tiere mit Depotinsulin HOECHST in der Weise behandelt, daß täglich einmal, gelegentlich auch zweimal Insulin intramuskulär verabreicht wurde. Die täglichen Einzelinsulindosen wurden nach den einzelnen Gewichten der Tiere berechnet. Eine Dosis von etwa 5 Internationalen Einheiten pro kg Körpergewicht erlaubte es, einen hypoglykämischen Schock hervorzurufen. Wesentlich geachtet wurde dabei auf einen kumulativen Effekt der wiederholten Injektionen von Insulin, auf den Wirkungseintritt, den Wirkungsgipfel und die Wirkungsdauer des Depotinsulins.

Die Intensität des Insulinschocks war sehr unterschiedlich und von verschiedener Dauer. Gewöhnlich verfielen die Tiere ein bis drei Stunden nach den Insulininjektionen in einen klonisch-tonischen Kramp fzustand mit Sprung- und Laufbewegungen. Kurz vor einem lebensbedrohenden hypoglykämischen Schock wurden die Tiere entweder mit selbst angefertigter Zuckerlösung oder mit 10%iger Glukose (Dextropur) behandelt. Die

Zuckerlösungen wurden entweder durch eine Magensonde gegeben, wobei diese mit einem starken Gummiröhrchen zwischen den Zähnen gegen Biß geschützt wurde, oder intravenös oder intraperitoneal verabreicht. Tiere, die tagsüber nicht ins Koma gelangten, bekamen ebenfalls 10%iges Dextropur. Meistens erholten sich die Kaninchen rasch vom Schock, besonders nach intravenöser Glukoseinjektion.

Bei einem Teil der Kaninchen trat der Tod im hypoglykämischen Schock ein. Alle übrigen Tiere wurden nach kurzer Äthernarkose getötet. Bei diesen Tieren wurden unmittelbar nach dem Tod die Gehirne durch einen vom Herzen aus in die Aorta eingedundenen Katheter zur Entfernung von Farbstoff oder des Blutes mit Ringerlösung, anschließend entweder mit dem CARNOY'schen Gemisch oder mit Formalin zur Fixierung des Gehirnes durchspült. Nach Entnahme wurden die Gehirne in dünne Scheiben zerlegt und makroskopisch beurteilt. Die Einbettung erfolgte in Paraffin und Celloidin.

Die histologischen Schnitte wurden mit Kresylviolett (Paraffinschnitte) oder Poluidinblau nach NISSL (Celloidinschnitte) sowie nach van GIESON gefärbt.

In V o r v e r s u c h e n wurde das Verhalten der Blut-hirnschranke im hypoglykämischen Schock bei Vitalfärbung mit GEIGY-Blaulösung geprüft. Acht Kaninchen, die im Verlaufe einer bis zu acht Tage dauernden Insulinbehandlung mehrmalige hypoglykämische Schocks erlitten hatten, erhielten während der der Tötung vorausgehenden Schocks Injektionen von 10-30 cm<sup>3</sup> einer 1%igen GEIGY-Blaulösung in 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung körperwarm in eine Ohrvene. Zwei Kaninchen, denen ledig-

lich GEIGY-Blaulösung injiziert wurde, dienten als Kontrollen.

Im H a u p t v e r s u c h verwendeten wir ein Kontrolltier und 11 teilweise mehrmals an einem Tage mit Bilirubin HOMBURG behandelte Kaninchen bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer mit Depotinsulin HOECHST von 6 - 7 Tagen; hinzu kommen 7 Kaninchen, die den Insulinschock nicht mehr als zwei Tage überlebten. In der Tabelle 1 sind die Behandlungsdauer mit Bilirubin HOMBURG, die Dosis des applizierten Bilirubins und die makroskopische Beurteilung der Gelbfärbung im Gehirn wiedergegeben. Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß die Intensität der Gelbfärbung abhängig ist von der Menge der Bilirubinkonzentration. Eine mehrtägige Zufuhr einer geringen Dosis zeigte keinerlei oder nur eine sehr geringe Gelbtönung. Eine starke Gelbfärbung wurde nur bei täglich mehrmaligen Injektionen von Bilirubin erreicht.

In einem G e g e n v e r s u c h wurde zur Prüfung der Wirkung von direktem Bilirubin zwei Kaninchen nach mehrmaligem hypoglykämischen Schock Bilirubin MERCK injiziert. Ein weiteres Kaninchen, das nur Bilirubin MERCK erhielt, diente als Kontrolltier.

Schließlich wurde in K o n t r o l l v e r s u c h e n bei 9 Kaninchen allein die Empfindlichkeit des Hirngewebes gegen durch Depotinsulin hervorgerufenen Glukosemangel geprüft.

Tabelle I

| Tier-nr.          | Behandlungsdauer<br>(Tage) mit Bil-<br>rubin | Menge der Bilirubinapplikation                                           | Umrechnung<br>in mg | Iktterische<br>Anfärbung des<br>Hirngewebes |
|-------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------|
| 11                | 1                                            | 1 x 5 cm <sup>3</sup>                                                    | 25 mg               | -                                           |
| 12                | 3                                            | 2 x je 5 cm <sup>3</sup> ; 1 x 10 cm <sup>3</sup> + 5 cm <sup>3</sup>    | 50 mg<br>75 mg      | +                                           |
| 13                | 2                                            | 2 x je 4 cm <sup>3</sup>                                                 | 20 mg<br>20 mg      | -                                           |
| 14                | 2                                            | 2 x je 5 cm <sup>3</sup>                                                 | 25 mg<br>25 mg      | -                                           |
| 16                | 1                                            | 1 x 5 cm <sup>3</sup> + 10 cm <sup>3</sup>                               | 75 mg               | +                                           |
| 21                | 1                                            | 1 x 35 cm <sup>3</sup> + 35 cm <sup>3</sup>                              | 325 mg              | ++                                          |
| 22                | 1                                            | 1 x 20 cm <sup>3</sup> + 15 cm <sup>3</sup> + 25 cm <sup>3</sup>         | 300 mg              | ++                                          |
| 23                | 1                                            | 1 x 20 cm <sup>3</sup> + 20 cm <sup>3</sup>                              | 200 mg              | -                                           |
| 25                | 2                                            | 1 x 15 cm <sup>3</sup> ; 1 x 15 cm <sup>3</sup> + 15 cm <sup>3</sup>     | 75 mg<br>150 mg     | +                                           |
| 29                | 1                                            | 1 x 15 cm <sup>3</sup>                                                   | 75 mg               | -                                           |
| 30                | 3                                            | 1 x 15 cm <sup>3</sup> ; 1 x 25 cm <sup>3</sup> ; 1 x 30 cm <sup>3</sup> | 125 mg<br>150 mg    | ++                                          |
| Kontroll-<br>tier | 1                                            | 1 x 25 cm <sup>3</sup> + 10 cm <sup>3</sup>                              | 175 mg              | -                                           |

1  
8  
1

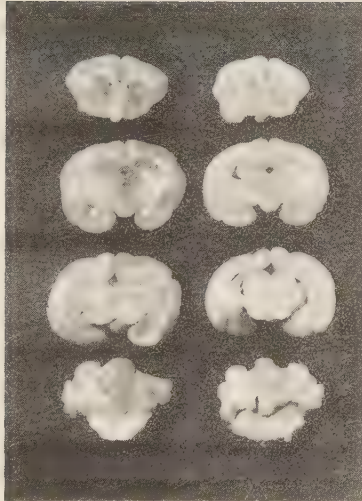


Abb. 1: Ikterus des Hirngewebes im Bereich der grauen Substanz bei einem Versuchstier links gegenüber einem Kontrolltier (mit Bilirubin ohne Insulin)

## U N T E R S U C H U N G S B E F U N D E

### I. Makroskopische Hirnbefunde:

Im Vorversuch mit GEIGY-Blau ergab sich bei 7 von 8 Insulintieren eine unterschiedlich intensive Blaufärbung von Teilen des Hirngewebes, von der besonders Groß- und Kleinhirnrinde sowie Hirnstamm betroffen waren. Bei den beiden Kontrolltieren (GEIGY-Blau ohne Insulinschock) blieb das Gehirngewebe ungefärbt. Damit erwies sich in Übereinstimmung mit den Untersuchungen anderer Autoren, daß im Insulinschock die BHS durchlässig wird und GEIGY-Blau im Gehirn eindringen kann.

Im Hauptversuch mit indirektem Bilirubin ließ sich bei 6 von 11 Insulintieren eine Gelbfärbung von Teilen des Hirngewebes nachweisen, die in ihrer Intensität in etwa der bei den GEIGY-Blautieren entsprach und wie bei diesen besonders Großhirnrinde und Hirnstamm betraf, während die Kleinhirnrinde in der Regel nur eine geringfügige Gelbfärbung aufwies (Abb. 1). Hingegen blieb bei den Kontrollen (Bilirubin ohne Insulin) sowie bei den mit direktem Bilirubin behandelten Tieren, gleich ob sie im Insulinschock waren oder nicht, das Hirngewebe stets ungefärbt. Wie zu erwarten, ergab sich damit ein Übertritt von Bilirubin ins Hirngewebe nur dann, wenn es sich um freies Bilirubin handelte und zuvor eine Durchlässigkeit der BHS im Insulinschock eingetreten war.

## II. Histologische Befunde:

Die histologische Untersuchung (Paraffin- oder Celloidin-schnitte aus verschiedenen Abschnitten, gefärbt mit Kresylviolett bzw. nach NISSL sowie van GIESON) ergab bei den Kontrolltieren (GEIGY-Blau- und Bilirubintiere ohne Insulinschock) niemals krankhafte Veränderungen.

Hingegen zeigten sich bei den meisten der mit GEIGY-Blau und indirektem Bilirubin behandelten Insulintieren ausgeprägte feingewebliche Veränderungen. Betroffen waren allerdings immer nur die Tiere, bei denen sich makroskopisch eine Anfärbung des Hirngewebes ergeben hatte, bei denen also auf Grund dieses auf eine BHS-Störung hinweisenden Befundes a priori eine Schädigung des Hirngewebes zu vermuten war.

In ihrer Intensität zeigten die Veränderungen erhebliche Unterschiede, wobei beide Tiergruppen in gleicher Weise betroffen waren, hinsichtlich ihrer Qualität ergab sich jedoch immer das gleiche Schädigungsbild. Aus diesen Gründen können die Veränderungen zusammenfassend dargestellt werden.

Im Vordergrund der Veränderungen standen einmal fein- und grobporige Auflockerungen des Grundgewebes unterschiedlicher Ausdehnung im Sinne eines Status spongiosus (Abb. 2). Betroffen war stets nur die graue Substanz, vor allem Großhirnrinde, weniger konstant Hirnstamm und Kleinhirnrinde. Daneben wurde das Schadensbild von zumeist disseminierten regressiven Nervenzellveränderungen beherrscht, wobei sich eine Praedilektion in Bereichen des Status spongiosus ergab und darüber hinaus auch eine Intensitätskongruenz von Status spongiosus und Nervenzellveränderungen vorlag (Abb. 3). Fast ausschließ-

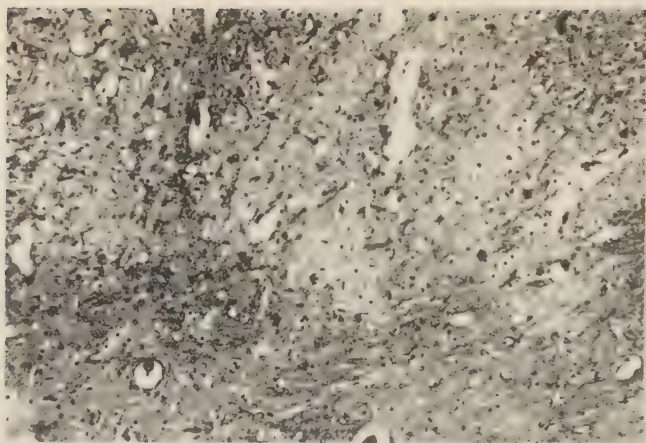


Abb. 2: Status spongiosus des Hirnstammes  
(van GIESON).



Abb. 3: Nervenzellschrumpfungen der Großhirn-  
rinde und Status spongiosus (Kresyl-  
violett).

lich offenbarten sich diese als Zellschrumpfungen mit Verschmächtigung und erhöhter Anfärbbarkeit des Zelleibes und seiner Fortsätze (teilweise mit korkzieherartiger Schlingung derselben) und Homogenisierung oder Pyknose des Zellkernes; nicht selten waren dabei Auflösungserscheinungen am Zelleib mit wabiger oder vakuoliger Umwandlung des Plasmas und Auflösung der Zellgrenzen (verwaschene oder "angefressene" Zellgrenzen) zu konstatieren. Anderweitige Nervenzellveränderungen spielten keine Rolle. Ischämische Nervenzellnekrosen (Spielmeyer), wie sie beim Kernikterus die Regel sind, waren nicht sicher nachzuweisen, wie auch Farbstoffablagerungen in den Nervenzellen niemals festzustellen waren. Bei einigen wenigen Tieren waren in Bezirken der Großhirnrinde Status spongiosus und Nervenzellschrumpfungen so hochgradig entwickelt, daß sich das Phänomen einer angedeuteten Rindenerbleichung (Abb. 4) im NISSI-Bild ergab. Zusätzlich zu Status spongiosus und Nervenzellveränderungen ließen sich bei den meisten Tieren mit diesem Schadensbild ferner noch Veränderungen der Glia in Form einer Proliferation der Makroglia mit Gliarosenbildungen konstatieren (Abb. 5).

Bei einigen wenigen Tieren zeigten sich die Kerne der proliferierten Makrogliazellen derartig stark geschwollen, daß sie sogenannten Alzheimer-Gliazellen entsprachen.

Am Gefäßbindegewebe ließen sich keine sicher krankhaften Veränderungen nachweisen.

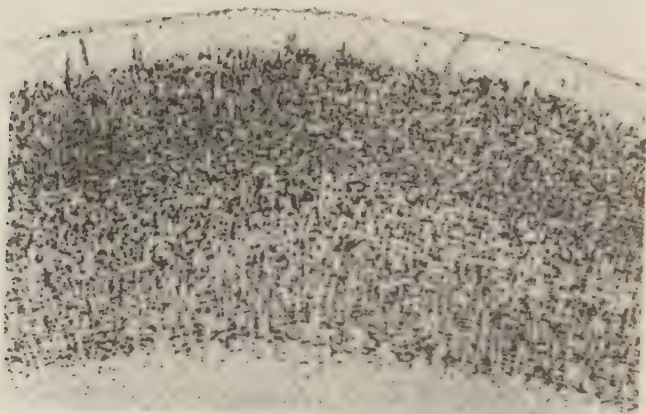


Abb. 4a

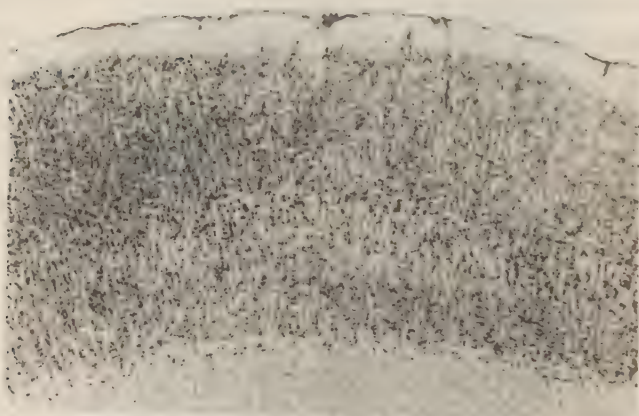


Abb. 4b

Angedeutete Erbleichung der Großhirnrinde  
 bei einem Versuchstier (4b) gegenüber einem  
 Kontrolltier (4a). Übersichtsaufnahme.  
 (Kresylviolett).

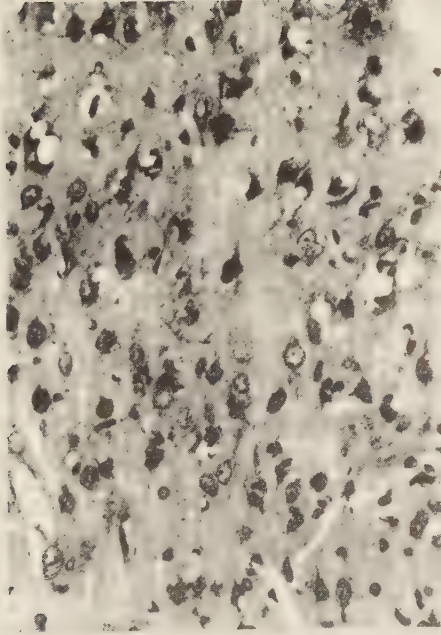


Abb. 5: Proliferierte Astrogliazellen in der Großhirnrinde neben geschrumpften Nervenzellen.

## D I S K U S S I O N

Unsere Untersuchungsbefunde lassen erkennen, daß mit intravenös appliziertem indirekten Bilirubin nach mehrmaligem hypoglykämischen Koma eine ikterische Verfärbung des Hirngewebes bzw. von Teilen desselben erreicht werden kann, indirektes Bilirubin hingegen *a l l e i n* auch in höchster, einen schweren allgemeinen Ikterus nach sich ziehender Dosierung nicht in der Lage ist, einen Ikterus des Hirngewebes hervorzurufen.

Wenn unsere Befunde somit zeigen, daß eine Störung der BHS als Voraussetzung für das Übertreten von Bilirubin in das Hirngewebe angesehen werden muß, so gilt das noch mehr für die histologischen Befunde. Sie lassen eindeutig erkennen, daß die für eine Störung der BHS stärkeren Ausmaßes charakteristischen Veränderungen in Form eines Status spongiosus nur bei den Tieren nachweisbar waren, die wiederholte hypoglykämische Schocks durchgemacht hatten, nicht hingegen bei Tieren, denen nur Farbstofflösung injiziert worden war.

Nach SCHOLZ lassen sich am Gehirn Gewebsveränderungen, die durch eine seröse Durchtränkung des Hirngewebes allein hervorgerufen werden, von hypoxischen Gewebsschäden des Gehirnes, auch wenn sie mit einem begleitenden Ödem einhergehen, klar unterscheiden. Der örtliche Sauerstoffmangel führt primär zur Nekrose der Nervenzellen (elektive Parenchymnekrosen) im Sinne der Spielmeyer'schen ischämischen und homogenisierenden Ganglienzellveränderung. Bei stärkerer Schädigung erfolgen zusätzlich Oligodendro- und Astroglia-

veränderungen, während die Mikroglia erst bei noch stärkerer Hypoxydose zugrunde geht. Als letztes folgt das mesenchymale Gewebe dem allgemeinen Untergang. Häufig sieht man dabei eine begleitende seröse Durchtränkung des Gewebes, die - nach SCHOLZ - dem Bild der Hypoxydose aufgesetzt ist. Demgegenüber finden sich bei reinen Schrankenstörungen infolge lokaler Gefäßwandschäden im Gegensatz zur Hypoxydose die Nervenzellen in den ödematösen Bereichen in relativ gutem Zustand, es lassen sich meist nur mäßige Kernveränderungen feststellen. Auch ergibt sich eine frühzeitige Schädigung der Oligodendroglia und später eine stark progressive Reaktion der astrozytären Glia. SCHOLZ stellt heraus, daß die reinen Ödemveränderungen keine ischämischen und homogenisierenden Ganglienzellnekrosen erzeugen, die für hypoxydotische Zustände so kennzeichnend sind, es sei denn, die ödematöse Flüssigkeit gerinne infolge Eiweißreichtums und führe durch die dichte plasmatische Gewebsinfiltration zu einer s e k u n d ä r e n Hypoxydose mit Erliegen der Gewebsatmung.

Mit diesen Erkenntnissen stimmen unsere histologischen Befunde vollkommen überein. Ischämische Nervenzellnekrosen als Ausdruck einer hypoxydotischen Gewebsschädigung waren bei keinem unserer Versuchstiere nachzuweisen, sodaß es nicht zweifelhaft ist, daß die feingeweblichen Veränderungen ebenfalls eindeutig auf eine - durch den Insulinschock ausgelöste - BHS-Störung als den primären ursächlichen Faktor hinweisen. Insofern bestätigen unsere Befunde Ergebnisse anderer Autoren, nach denen eine BHS-Störung vorausgehen muß, um einen Ikterus des Hirngewebes zu erzeugen. So sahen

ERNSTER, HERLING, ZETTERSTRÖM eine ikterische Anfärbung durch Bilirubin nach Durchbrechung der SHS mit Parachloromerkuribenzoat, ROZDILSKY und OLSZEWSKY nach Injektion von 30%igem Alkohol in die A. carotis einer Seite, DAY analog unseren Versuchen nach Applikation von Insulin und Auftreten eines Insulinschocks bis zum Krampfstadium.

Im Gegensatz dazu sind unsere Versuche nicht in der Lage, Experimente zu bestätigen, nach denen durch Bilirubin allein eine ikterische Hirnverfärbung erzeugbar sein soll. LATHE hielt bei Ratten bzw. Kaninchen einen Bilirubinspiegel von 40-60 mg% über wenige Stunden aufrecht. Die Gehirne dieser Tiere waren gleichmäßig angefärbt, zeigten also nicht die umschriebenen Anfärbung der Stammganglien, wie sie ursprünglich als Kernikterus beschrieben wurden. WATERS und BRITTON (zit. bei DAY und JOHNSON) injizierten neugeborenen Ratten intraperitoneal Bilirubin; bei einigen Tieren zeigte das Gehirn eine Anfärbung, aber eine lokalisierte gelbe Pigmentierung der grauen Substanz nach Fixierung in Formalin wurde jedoch nicht berichtet; mikroskopische Untersuchungen wurden nicht veröffentlicht. Allein ROZDILSKY fand bei neugeborenen Kätzchen nach Injektion von 10 mg Bilirubin pro 100 g Körpergewicht (in Albumin gelöst) "einen streng selektiven Kernikterus" bei etwa 3/4 der Tiere. Vergleichbare Resultate bei Kaninchen konnte er trotz großer Versuchsreihen nicht erzielen.

Zu der unseren Versuchen zugrunde liegenden Frage, ob Bilirubin in der Lage ist, einen spezifischen Schädigungseffekt

am nervösen Parenchym hervorzurufen, ergaben die histologischen Befunde keine verwertbaren Ergebnisse. Wie erwähnt, ließen sich an diesem zusätzliche Schädeneffekte, insbesondere Veränderungen in Form der ischämischen Nervenzellnekrosen (Spielmeyer), die als primäre Gewebsalterationen beim Kernikterus regelmäßig vorliegen (ERBSLOH), bei unseren Bilirubintieren nicht nachweisen. Die Veränderungen zeigten bei ihnen hinsichtlich Intensität und Qualität gegenüber den mit GEIGY-Blau behandelten Insulintieren keine Unterschiede.

Bekanntlich geht die Annahme eines zytotoxischen Bilirubineffektes auf die Erfahrungen der Kliniker zurück, wonach enge Beziehungen zwischen dem Ansteigen des Serumbilirubinspiegels und den Zeichen der Hirnschädigung bestehen (LATHE). Es ist jedoch weitgehend unklar, in welcher Weise Bilirubin nervenzellschädigend wirken soll. Da nach ERNSTER, HERLIN, ZETTERSTRÖM Bilirubin die oxydative Phosphorylierung hemmt und dadurch die Sauerstoffaufnahme der Nervenzellen herabsetzt, wäre - ähnlich der Blausäurevergiftung - an eine Wirkstoffmangelhypoxydase (Strughold) als entscheidenden pathogenetischen Faktor zu denken. In die gleiche Richtung könnten auch Untersuchungen von LATHE weisen, wonach bei Bilirubinzusatz zu Rattenhirnbrei eine Verringerung des Sauerstoffverbrauches mit steigender Bilirubinkonzentration zu beobachten ist. Allerdings stehen diesen Untersuchungsbefunden Versuche des gleichen Autors gegenüber, nach denen in den Gehirnschnitten von Tieren, die kurz vor dem Exitus Bilirubin intravenös erhielten, kein Unterschied im Sauerstoffverbrauch gegenüber Kontrolltieren festzustellen war;

doch kann hier die Verweildauer des Bilirubins zu kurz gewesen sein.

Es ist sicher nicht angängig, auf Grund unserer negativen Ergebnisse einen zytotoxischen Bilirubineffekt auszuschließen. Eher wird anzunehmen sein, daß die Überlebenszeit der Tiere zu kurz und der erzeugte Blutbilirubinspiegel möglicherweise zu niedrig war, um zytotoxische Schäden am nervösen Parenchym zu erzeugen. Für beide Annahmen gibt es bestimmte Hinweise.

So muß auf Grund neuropathologischer Erfahrungen (DAY) angenommen werden, daß der makroskopische Befund eines Kernikterus nicht gleichbedeutend mit einer Parenchymschädigung in den betroffenen Kerngebieten ist, mit anderen Worten, daß die Parenchymschädigung der ikterischen Verfärbung der Kerne nachgeordnet ist; es geht dies daraus hervor, daß man bei Kindern mit Kernikterus, die schon in den ersten Lebenstagen starben, Nervenzellschäden viel weniger häufig nachweisen konnte, als bei Kindern, die später, nach einer oder zwei Wochen, gestorben waren.

Was die zweite Möglichkeit betrifft, daß trotz massiver Bilirubinzufluhr bei unseren Versuchstieren kein ausreichend hoher Blutbilirubinspiegel erzielt werden konnte, so muß dies deswegen in Erwägung gezogen werden, weil in der Leber rasch eine Umwandlung des indirekten Bilirubins in die direkt reagierende wasserlösliche Form durch Bindung an Glukuronsäure erfolgt und damit der Blutspiegel des allein für eine zytotoxische Schädigung in Frage kommenden freien Bilirubins in kurzer Zeit so stark gesenkt werden kann, daß damit die

Voraussetzungen für eine Nervenzellschädigung nicht mehr gegeben sind. Da eine sich über mindestens einige Tage erstreckende ununterbrochene Bilirubinzufuhr bei Versuchstieren wegen der Gefahr der Hypervolämie nicht möglich ist, und außerdem eine chemische oder mechanische Hemmung der Glukuronyltransferase im Experiment nur mit zusätzlichen, die Ergebnisse verwischenden Schäden zu bewerkstelligen sein dürfte, sind auch durch unsere Versuche die Grenzen des Tierexperimentes zur Erzeugung eines Kernikterus deutlich aufgezeigt. Das hat auch LATHE schon erkannt, der im Rahmen seiner Versuche von den großen Schwierigkeiten berichtet, wegen der enormen Fähigkeit der Leber zur Bilirubinausscheidung einen ausreichend hohen Restbilirubinspiegel bei Tieren zu erzielen.

## Z U S A M M E N F A S S U N G

Die vorliegenden Untersuchungen wurden mit dem Ziele angestellt, die Frage der zytotoxischen Wirkung von indirektem Bilirubin bei jungen Kaninchen zu klären. Da als Voraussetzung für einen Übertritt von Bilirubin ins Hirngewebe eine Durchlässigkeit der BHS existieren muß, wurden zur Durchbrechung derselben hypoglykämische Schocks erzeugt und in diesen Schocks indirektes Bilirubin in hohen Dosen intravenös injiziert. Als Kontrollen dienten Versuche mit hypoglykämischen Schocks ohne Bilirubinzufuhr sowie Versuche mit Bilirubinzufuhr ohne hypoglykämischen Schock. Es ergab sich, daß mit indirektem Bilirubin im hypoglykämischen Schock ein Ikterus des Hirngewebes im Bereich der grauen Substanz erzeugt werden kann, eine als Ausdruck eines zytotoxischen Bilirubineffektes deutbare Schädigung des nervösen Parenchyms war jedoch nicht nachweisbar. Hinsichtlich Intensität und Qualität der Nervenzellveränderungen zeigten sich bei den Versuchstieren und den nicht mit Bilirubin behandelten Kontrolltieren keine Unterschiede. Die aus den Ergebnissen möglichen Folgerungen werden diskutiert, wobei vor allem darauf eingegangen wird, ob und inwieweit aus den Versuchen Rückschlüsse auf die Pathogenese des Kernikterus möglich sind.

L I T E R A T U R

- AIDIN, ZUELZER, MUDGETT: zit. bei DAY, R. and JOHNSON, L.M.: Kernikterus: in Fortschr. d. Hämatologie, Bd. II, 131, Stuttgart, Thieme.
- BAUER, K. Fr., u. LEONHARDT, H.: Zur Kenntnis der Blut-Gehirnschranke. Cardiazolschock und Schranke zusammenbruch. Arch. Psychiat. Nervenkr. Bd. 193, 68-77 (1955).
- BESSMAN: zit. bei DAY, R. and JOHNSON, L.M.: Kernikterus: in Fortschr. d. Hämatologie, Bd. II, 131, Stuttgart: Thieme.
- DAY, R.: Personal observation.
- DAY, R. and JOHNSON, L.M.: Kernikterus: in Fortschr. d. Hämatologie, Bd. II, 131-147. Stuttgart: Thieme (1961).
- ERBSLÖH, F.: Kernikterus (Hirnveränderungen beim Morbus haemolyticus neonatorum) in: SCHOLZ, W.: Erkrankungen des ZNS, Hdbch. spez. path. Anat. u. Histol. XIII/2, 1602. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1958.
- ERNSTER, L., ZETTERSTRÖM, R., and HERLIN, L.: Experimental studies on the pathogenesis of Kernikterus. Pediatrics 20: 647-651, October 1957.
- GEIGER et al.: zit. bei DAY, R. and JOHNSON, L.M.: Kernikterus: in Fortschr. d. Hämatologie, Bd. II, 131, Stuttgart: Thieme.
- GERRARD: zit. bei DAY, R. and JOHNSON, L.M.: Kernikterus: in Fortschr. d. Hämatologie, Bd. II, 131, Stuttgart: Thieme.
- LATHE, G. H.: Bile Pigment metabolism and liver function in premature infants. In LANMAN, J.T.: Physiology of Prematurity, Tr. Third Conf. Josiah Macy, Jr. Foundation. New York, 59-74 (1959).
- LETTERER, E.: Allgemeine Pathologie, 217, Stuttgart: Thieme (1959).

- MAIR, W.G.P.: Hirnveränderungen bei Kernikterus.  
IV. International Congress of Neuropathology München 1961, Bd. 3, 83  
Stuttgart: Thieme.
- ROZDILSKY, B.: Cerebral lesions of newborn animals in  
experimental hyperbilirubinemia.  
Abstracts, IV. International Congress  
of Neuropathology München 1961, 67  
Stuttgart: Thieme.
- ROZDILSKY, B. und OLSZEWSKY: zit. bei LATHE, G.H.: Bile Pigment  
metabolism and liver function in pre-  
mature infants. In LANMAN, J.T.: Physiolo-  
gy of Prematurity, Tr. Third Conf.  
Josiah Macy, Jr. Foundation. New York,  
59-74 (1959).
- SCHMID: zit. bei DAY, JOHNSON, MAIR:  
Kernikterus: in Fortschr. d. Hämatologie,  
Bd. II, 131, Stuttgart: Thieme.
- SCHOLZ, W.: Histologische und topische Veränderungen  
und Vulnerabilitätsverhältnisse im  
menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel,  
Ödem und plasmatischen Infiltrationen.  
Arch. Psychiat. Nervenkr., Bd. 181,  
621-665 (1949).
- WATERS und BRITTON: zit. bei DAY, R. and JOHNSON, L.M.:  
Kernikterus: in Fortschr. d. Hämato-  
logie, Bd. II, 131, Stuttgart: Thieme.
- WIENER und BRODY: zit. bei DAY, R. and JOHNSON, L.M.:  
Kernikterus: in Fortschr. d. Hämato-  
logie, Bd. II, 131, Stuttgart: Thieme.
- ZETTERSTRÖM, R. and ERNSTER, L.: Bilirubin, an uncoupler of  
oxidative phosphorylation in isolated  
mitochondria. Nature 178, 1335-1337,  
(1956).

## LEBENS LAUF

Am 17.8.1940 wurde ich in Würzburg als 3. Kind des damaligen Privatdozenten Dr. med. Erich Müller und seiner Ehefrau Helma, geb. Wernery, geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Würzburg und Erlangen wurde ich 1951 in das Humanistische Gymnasium Fridericianum aufgenommen. Im Frühjahr 1958 wechselte ich an das Humanistische Gymnasium in St. Blasien (Schwarzwald) über, wo ich am 8. März 1961 das Abitur bestand. Im Sommer-Semester 1961 begann ich in Erlangen-Nürnberg mit dem Studium der Medizin und bestand den naturwissenschaftlichen Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung am 8. Mai 1962 und die ärztliche Vorprüfung am 1. August 1963. Nach zwei klinischen Semestern an der Universität Wien und einem klinischen Semester an der Westfälischen Universität Münster studierte ich die letzten drei Semester an der Universität Erlangen-Nürnberg, wo ich am 31. Jan. 1967 das Staatsexamen beendete.

Erlangen, den 1. Februar 1967

*Ralf Müller*

(Ralf Müller)





## **Offsetdruck - Fotodruck**

**- J. H o g l, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Telefon 22990 -**